

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

EP04/12606

PRIORITY DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



REC'D 29 NOV 2004

WIPO PCT

Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen:

103 54 894.7

Anmeldetag:

24. November 2003

Anmelder/Inhaber:

HF Arzneimittelforschung GmbH, 59368 Werne/DE

Bezeichnung:

Orale Formulierungen des Desoxypeganins und
deren Anwendungen

IPC:

A 61 K, A 61 P

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 19. Juli 2004
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Letang

BEST AVAILABLE COPY

Orale Formulierungen des Desoxypeganins und deren Anwendungen

Die Erfindung betrifft orale filmförmige Arzneimittelformulierungen zur Verabreichung von Desoxypeganin, dessen Salzen und Derivaten, sowie die Verwendung dieser Arzneimittel zur Behandlung von Krankheiten oder Krankheitssymptomen.

Desoxypeganin (1,2,3,9-Tetrahydropyrrolo[2,1-b]chinazolin; Summenformel $C_{11}H_{12}N_2$) kommt in Pflanzen der Familie Zygophyllaceae vor; aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaften wird Desoxypeganin zur Gruppe der reversibel wirkenden Cholinesterasehemmstoffe gezählt. Daneben wirkt es auch als Monoaminoxidase-Hemmer. Desoxypeganin (andere Bezeichnung: Desoxyvasicin) wird als Arzneistoff für therapeutische Zwecke in Betracht gezogen, so z. B. zur Behandlung der Drogensucht und Drogenabhängigkeit (DE-A 199 06 978), zur Therapie der Nikotinabhängigkeit (DE-A 199 06 979) und Alkoholabhängigkeit (DE-A 199 06 974), zur Behandlung von psychiatrischen oder zerebralen Krankheitserscheinungen (DE-A 101 19 863), zur Therapie der Alzheimer'schen Demenz (DE-A 199 06 975), der klinischen Depression (DE-A 101 63 667) oder der Schizophrenie (EP-B 0 584 285), sowie zur Prophylaxe gegen Vergiftungen durch phosphororganische Cholinesterase-Hemmer (DE-A 199 24 951) oder zur Behandlung des chronischen Müdigkeitssyndroms (US 5 312 817).

Die Gewinnung von Desoxypeganin erfolgt vorzugsweise durch Isolierung aus der Steppenraute (*Peganum harmala*) oder durch chemische Synthese (z. B. SARGAZAKOV et al.; Khim. Prir. Soedin. 4 (1990), 506-507; MORRIS et al.; J. Amer. Chem. Soc. 57 (1935), 951-954). Desoxypeganin ist der pharmazeutischen Wissenschaft aus der Literatur sowie insbesondere durch Patentschriften bekannt.

Die Verwendung herkömmlicher Darreichungsformen, wie z. B. Tabletten, Kapseln, Suspensionen oder Lösungen, zum Zwecke der oralen Applikation von Desoxypeganin hat den Nachteil, dass Desoxypeganin überwiegend aus dem Darm resorbiert wird, wobei es der "First-Pass"-Metabolisierung unterliegt. Zudem sind die genannten Darreichungsformen nicht oder nur bedingt anwendbar bei Personen, denen das Schlucken Schmerzen bereitet oder die sich weigern, derartige Medikamente zu schlucken.

Deshalb ist vorgeschlagen worden, Desoxypeganin mittels eines transdermalen therapeutischen Systems (TTS) zu verabreichen (DE-C 199 06 977). Nachteilig ist dabei, dass therapeutisch wirksame Plasmaspiegel erst mit einer erheblichen zeitlichen Verzögerung aufgebaut werden. Bei vielen Anwendungsfällen kommt es aber auf einen möglichst raschen Wirkungseintritt an.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es deshalb, Darreichungsformen für die Verabreichung von Desoxypeganin (oder eines Salzes oder Derivates davon) bereitzustellen, die zur Behandlung der eingangs genannten Krankheiten und Krankheitssymptome geeignet sind. Dabei sollen die erwähnten Nachteile von bekannten Darreichungsformen, insbesondere Tabletten, möglichst vermieden werden.

Überraschenderweise hat sich gezeigt, dass diese Aufgaben durch filmförmige Arzneimittel, sowie durch die Verwendung solcher Arzneimittel zur Behandlung der in den Ansprüchen 16 bis 24 genannten Krankheiten und Krankheitssymptome gelöst werden.

Die erfindungsgemäßen oralen filmförmigen Arzneimittel (auch "wafer" genannt) ermöglichen überraschenderweise die transmucosale Resorption von Desoxypeganin (und dessen Salzen oder Derivaten) im Bereich der Mundschleimhaut. Vor-

zugsweise werden die filmförmigen Arzneimittel buccal oder sublingual appliziert. Mittels der erfindungsgemäßen Zubereitungen wird die First-Pass-Metabolisierung weitgehend verhindert, und es wird ein schneller Wirkungseintritt ermöglicht (innerhalb von ca. 5 s bis 10 min). Die erfindungsgemäßen Arzneimittel werden in die Mundhöhle appliziert, woraufhin der/die Wirkstoff(e) infolge der Einwirkung von Speichelflüssigkeit aus der filmförmigen Zubereitung freigesetzt und nachfolgend über die Mundschleimhaut resorbiert wird/werden. Die Erfindung beinhaltet auch mucoadhäsive filmförmige Zubereitungen, die auf die Mundschleimhaut appliziert werden und dort zumindest zeitweise haften bleiben. In diesem Fall kann die Wirkstoffabgabe zusätzlich direkt über den Schleimhautbereich der Applikationsstelle erfolgen, wo die filmförmige Zubereitung in direktem Kontakt mit der Mundschleimhaut steht.

Obwohl die orale, insbesondere buccale oder sublinguale, Verabreichung bevorzugt wird, erstreckt sich die Erfindung auch auf Darreichungsformen, die zur Applikation auf andere Schleimhautoberflächen (z. B. rektal, vaginal oder intranasal) des menschlichen oder tierischen Körpers bestimmt sind und die transmucosale Verabreichung von Desoxypeganin ermöglichen.

Vorteilhaft ist, dass die erfindungsgemäßen Arzneimittel auf einfache, unauffällige und sichere Weise verabreicht werden können, da anders als bei Tabletten keine zusätzliche Flüssigkeit zur Einnahme benötigt wird. Insbesondere werden filmförmige Zubereitungen von geringer Dicke (z. B. weniger als 0,1 mm) von den zu behandelnden Personen als angenehm empfunden.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel enthalten den Wirkstoff Desoxypeganin vorzugsweise in Form eines seiner wasserlöslichen, pharmazeutisch akzeptablen Salze; Desoxypeganin-

Hydrochlorid und Desoxypeganin-Hydrobromid werden besonders bevorzugt. Jedoch kann Desoxypeganin auch in Form seiner freien Base in den Arzneimitteln enthalten sein. Die Erfindung sieht ferner die Verwendung von Desoxypeganin-Derivaten vor, gegebenenfalls in Form von pharmazeutisch akzeptablen Salzen.

Desoxypeganin und dessen Salze können nach einem der eingangs erwähnten Verfahren hergestellt oder isoliert werden, oder im Handel erworben werden.

Als Derivate des Desoxypeganins kommen beispielsweise folgende in Betracht:

7-Bromodesoxy-peganin (Synthetic Commun. 25(4), 569-572 (1995));

7-Halo-6-hydroxy-5-methoxydesoxypeganine (Drug Des. Disc. 14, 1-14 (1996); Halo = Br, Cl, F oder J), sowie die in Ind. J. Chem. 24B, 789-790 (1985) beschriebenen Derivative des Desoxypeganins.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel können wahlweise eine Kombination von zwei oder mehreren der vorgenannten Wirkstoffe oder -Salze enthalten.

Nach einer weiteren Ausführungsform ist vorgesehen, dass die erfindungsgemäßen Arzneimittel zusätzlich mindestens einen weiteren Wirkstoff enthalten, abgestimmt auf die jeweilige Indikation. Hierfür kommen insbesondere Wirkstoffe aus der Gruppe der Acetylcholinesterase-Inhibitoren in Betracht, die Galanthamin, Pyridostigmin, Physostigmin, Neostigmin, sowie die pharmazeutisch akzeptablen Salze der vorgenannten Wirkstoffe umfaßt.

Des weiteren können die erfindungsgemäßen Arzneimittel zusätzlich mindestens einen Wirkstoff enthalten, der nicht aus der Gruppe der Acetylcholinesterase-Inhibitoren ausgewählt ist; beispielsweise können filmförmige Zubereitungen,

die zur Behandlung des Nicotin-Abusus verwendet werden, zusätzlich Opiat-Antagonisten enthalten.

Der gesamte Wirkstoff-Gehalt einer erfindungsgemäßen filmförmigen Zubereitung beträgt vorzugsweise 0,5 bis 40 Gew.-% beträgt, vorzugsweise 5 bis 30 Gew.-%. Die in einer einzelnen Zubereitung enthaltene Wirkstoffdosis liegt vorzugsweise im Bereich von 1 bis 500 mg, insbesondere 10 bis 300 mg.

Die filmförmigen Arzneimittel weisen vorzugsweise mindestens eine polymerhaltige Schicht auf, die als Wirkstoffreservoir dient, welche den/die Wirkstoff(e) enthält und diese(n) unter Einwirkung von Speichelflüssigkeit freisetzen kann, wobei der Polymeranteil in dieser polymerhaltigen Schicht 10 bis 90 %, vorzugsweise 20 bis 70 Gew.-%, besonders bevorzugt 20 bis 60 Gew.-% beträgt.

Im einfachsten Fall besteht die erfindungsgemäße Zubereitung nur aus einer einzigen, wirkstoffhaltigen Schicht. Die Erfindung umfaßt aber auch Ausführungsformen, die einen zwei-, drei- oder mehrschichtigen Aufbau vorsehen, wobei mindestens eine Schicht wirkstoffhaltig ist. Die verschiedenen Schichten können sich hinsichtlich ihres Wirkstoff-Gehalts (Art, Konzentration), der mucoadhäsiven Eigenschaften, der Zerfallseigenschaften, der Löslichkeit etc. unterscheiden.

"Filmförmig" bedeutet, dass die erfindungsgemäßen Arzneimittel, anders als herkömmliche Tabletten, eine geringe Dicke aufweisen und vorzugsweise biegsam sind. Ferner sind sie im allgemeinen dazu befähigt, sich nach Feuchtigkeitsaufnahme an die unregelmäßige Oberflächenkontur der Mundschleimhaut anzupassen. Die gesamte Dicke der wirkstoffhaltigen Filme (im Zustand vor der Applikation) beträgt vorzugsweise 0,05 bis 3 mm, besonders bevorzugt 0,1 bis 1 mm, und insbesondere 0,1 bis 0,5 mm. Die einzelnen Arzneimittel

können beispielsweise eine runde, ovale, drei- bis viereckige oder vieleckige Flächenform aufweisen. Ihre Flächenausdehnung liegt vorzugsweise im Bereich von 0,5 bis 20 cm², insbesondere im Bereich von 1 bis 10 cm².

Polymere, die für die Herstellung der oben erwähnten Polymermatrix geeignet sind, können insbesondere aus der nachfolgenden Gruppe ausgewählt werden: Polyvinylalkohole; Polyvinylpyrrolidone; Polyvinylacetat; Polyethylenglykole; Polyethylenoxid-Polymere; Polyurethan; Polyacrylsäure, Polyacrylate, Polymethacrylate; Poly(methylvinylethermaleinsäureanhydrid); Cellulose-Ether, insbesondere Ethylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Propylcellulose, Carboxymethylcellulose, Na-Carboxymethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylethylcellulose; Cellulose-Acetate; Polysaccharide wie Stärke und Stärkederivate; natürliche Gummen; Alginate, Pectine, Gelatine. Die genannten Bestandteile können einzeln oder in Kombination verwendet werden.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel können zusätzlich einen oder mehrere Hilfsstoffe enthalten, die dem Fachmann bekannt sind und insbesondere aus folgenden Gruppen ausgewählt werden können: Emulgatoren (z. B. polyethoxylierte Sorbitanfettsäureester, polyethoxylierte Fettalkohole, Lecithin); Weichmacher (z. B. Polyethylenglykol, Glycerin und andere Polyalkohole, höhere Alkohole wie Dodecanol, Undecanol, Octanol; Sorbitol, Mannitol und andere Zuckeralkohole, Dexpanthenol; Triglyceride), Füllstoffe (z. B. hochdisperses Siliciumdioxid, Titandioxid, Zinkoxid, Kreide, Stärke); Farbstoffe; Süß- und Aromastoffe; Netzmittel; Konservierungsstoffe, pH-Regulatoren und Antioxidantien; Zerfallshilfsmittel; Substanzen, die die Schleimhautresorption verbessern (z. B. Fettsäuren und Fettsäure-Ester; mehrwer-

tige Alkohole wie Propandiol; Tocopherole; ätherische Öle wie Menthol).

Der Gewichtsanteil dieser Hilfsstoffe kann bis zu 60 Gew.-% betragen, insbesondere 5 bis 40 Gew.-%, jeweils bezogen auf die gesamte Zubereitung. Durch den Zusatz der genannten Hilfsstoffe, deren Wirkung dem Fachmann bekannt ist, können die chemischen oder physikalischen Eigenschaften der wirkstoffhaltigen Filme beeinflusst werden, wie z. B. Quellfähigkeit, Diffusionseigenschaften, mucoadhäsive Eigenschaften, Flexibilität, Zerfallsfähigkeit.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform sind die filmförmigen Arzneimittel mucoadhäsiv oder weisen zumindest eine mucoadhäsive Oberfläche auf, wodurch ein Festhaften an der Mundschleimhaut während der Applikationsdauer zu ermöglicht wird. Die mucoadhäsiven Eigenschaften werden im wesentlichen durch die Art des/der die mucoadhäsive Schicht bildenden Polymers/ Polymere, sowie durch die relativen Anteile dieser Polymere, bestimmt; zusätzlich können diese Eigenschaften durch die genannten Hilfsstoffe (z. B. Füllstoffe, Weichmacher) modifiziert werden. Vorzugsweise ist die mucoadhäsive Schicht zugleich wirkstoffhaltig.

Ferner kann es vorteilhaft sein, eine mucoadhäsive Schicht mit einer nicht mucoadhäsiven Schicht zu kombinieren. Durch das Vorhandensein einer nicht-mucoadhäsiven Oberfläche kann ein unerwünschtes Anhaften an benachbarten Schleimhautbereichen (z. B. Zunge) verhindert werden.

Geeignete Polymere für die Herstellung einer mucoadhäsiven Schicht können aus den nachfolgend genannten Gruppen ausgewählt werden: Polyvinylalkohole; Gelatine; Polyvinylpyrrolidone; Polyacrylamid; Polyacrylate; natürliche Gummen; Stärke und Stärkederivate, Pullulan; Cellulose-Derivate wie Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Natrium-Carboxymethylcellulose), Methylcellulose, Hydroxy-

ethylcellulose und Hydroxypropylethylcellulose; sowie Kombinationen der vorgenannten Polymere.

Ferner können die mucoadhäsiven Eigenschaften durch geeignete, dem Fachmann bekannte Hilfsstoffe modifiziert werden.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform der Erfindung ist vorgesehen, dass das filmförmige Arzneimittel in wässrigen Medien, insbesondere in Speichelflüssigkeit, löslich ist. Auf diese Weise kann eine schnelle Wirkstofffreisetzung erreicht werden. Dabei wird eine Ausführungsform bevorzugt, bei der die Auflösung innerhalb von 1 s bis 5 min, besonders bevorzugt innerhalb von 3 bis 30 s, erfolgt.

Alternativ kann das Arzneimittel als schnell zerfallende Darreichungsform formuliert sein, welches in wässrigen Medien, insbesondere in Speichelflüssigkeit, schnell zerfällt, vorzugsweise innerhalb von 1 s bis 5 min, besonders bevorzugt innerhalb von 3 bis 30 s. Die Löslichkeit oder Zerfallsfähigkeit bezieht sich auf die in der Mundhöhle herrschenden Temperaturbedingungen (ca. 35 bis 40 °C).

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform zeichnen sich die filmförmigen Arzneimittel dadurch aus, dass sie innerhalb von 30 min, vorzugsweise innerhalb von 15 min, besonders bevorzugt innerhalb von 5 min, nach der Applikation den/die enthaltenen Wirkstoff(e) in einer solchen Menge in der Mundhöhle freisetzen, dass ein wirksamer Plasmaspiegel erreicht wird.

Falls die filmförmigen Zubereitungen eine längeranhaltende Wirkstoffabgabe ermöglichen sollen, werden diese vorteilhaft als mucoadhäsive, langsam lösliche oder langsam zerfallende Filme formuliert, die erst nach mehreren Stunden (z. b. nach 1 h, 6 h oder 12 bis 24 h) aufgelöst werden oder zerfallen. Die Erfindung umfaßt auch filmförmige Arzneimittel, die in wässrigen Medien unter den genannten Bedingungen unlöslich oder nicht zerfallsfähig sind; in die-

sem Fall erfolgt die Wirkstofffreisetzung ausschließlich durch Diffusion des Wirkstoffs aus dem Film in die Umgebung. Die Wirkstofffreisetzung erfolgt zeitlich verzögert, vorzugsweise über einen Zeitraum von bis zu 8 h, insbesondere bis zu 24 h. Eine Depot-Wirkung kann wahlweise auch dadurch erzielt werden, dass der Wirkstoff in Partikel (z. B. Polymerpartikel) eingekapselt ist, deren Hülle die Diffusion verlangsamt.

Ferner ist nach einer besonders bevorzugten Ausführungsform vorgesehen, dass eine filmförmige Arzneiform mindestens eine schnell zerfallende oder leicht lösliche Schicht sowie mindestens eine langsam oder nicht zerfallende (oder im wesentlichen unlösliche), vorzugsweise mucoadhäsive, Schicht aufweist, wobei diese beiden Schichten wirkstoffhaltig sind. Auf diese Weise kann eine schnelle Initialdosis mit einer Erhaltungsdosis des Wirkstoffs kombiniert werden.

Auch die genannten löslichen oder zerfallsfähigen Arzneimittel können, wie erwähnt, mit mucoadhäsiven Eigenschaften ausgestattet sein. Dadurch wird erreicht, dass eine solche Zubereitung solange am Applikationsort in der Mundhöhle festhaftet, bis sie aufgelöst oder zerfallen ist.

Die Löslichkeit und die Zerfallsfähigkeit werden im wesentlichen durch die Art des/der die jeweilige(n) Schicht(en) bildenden Polymers/ Polymere, sowie durch die relativen Anteile dieser Polymere, bestimmt; zusätzlich können diese Eigenschaften durch die genannten Hilfsstoffe (z. B. Füllstoffe, Weichmacher) modifiziert werden. Vorzugsweise ist die lösliche bzw. zerfallsfähige Schicht zugleich wirkstoffhaltig.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform sind die filmförmigen Arzneimittel in wässrigen Medien, insbesondere in Speichelflüssigkeit, gelierbar oder quellfähig. Auf diese Weise

kann eine Verzögerung der Wirkstofffreisetzung erzielt werden.

Zur Herstellung von wasserlöslichen (oder zerfallsfähigen) filmförmigen Zubereitungen, oder Schichten solcher Zubereitungen, eignen sich insbesondere Polymere aus folgender Gruppe: Polyvinylalkohole, Polyvinylpyrrolidone, Polyethylenoxid-Polymere, Polyacrylamide, Polyethylenglykol, Polyvinylacetat, Polyacrylsäure, Polyacrylate; Stärke und Stärkederivate, Dextran; Cellulose-Derivate (siehe oben; insbesondere Ethylcellulose, Propylcellulose, Carboxymethylcellulose); Gelatine, und andere gelbildende Proteine; natürliche Gummen, Pectine, Alginate, Pullulan, Carrageenan, Xanthan, Traganth, Chitosan, Agar-Agar, Agarose. Die genannten Stoffe können einzeln oder in verschiedenen Kombinationen, auch in Kombination mit Hilfsstoffen, verwendet werden. Sie können ferner zur Herstellung der genannten gelierbaren oder quellfähigen Filme oder Schichten verwendet werden, wahlweise unter Verwendung von Hilfsstoffen.

Nach einer weiteren Ausführungsform ist vorgesehen, dass die erfindungsgemäßen filmförmigen Zubereitungen als verfestigte Schäume vorliegen. Die Herstellung solcher Schäume ist beispielsweise in DE-A-100 32 456 beschrieben worden.

Die erfindungsgemäßen filmförmigen Arzneimittel können beispielsweise durch folgende Methode erhalten werden:

- Herstellung einer flüssigen Beschichtungsmasse (Lösung, Dispersion), die Polymer(e), Wirkstoff(e) und gegebenenfalls Hilfsstoffe enthält; unter Rühren und, falls erforderlich, Erwärmen;
- Beschichten dieser Masse auf eine inerte Unterlage (z. B. durch Rakel-, Walzenauftrags-, Sprüh- oder Extrusionsverfahren), so dass eine dünne Filmschicht erhalten wird.
- Trocknen;

- Abtrennen von Dosiseinheiten gewünschter Flächengröße und Wirkstoffgehalt (z. B. durch Schneiden oder Stanzen).

Um einen aus zwei oder mehr Schichten aufgebauten Film zu erhalten, wird beispielsweise zuerst eine erste Schicht, wie oben beschrieben, hergestellt und getrocknet. Auf die getrocknete Schicht wird die Beschichtungsmasse für die zweite Schicht aufgetragen und getrocknet.

Die erfindungsgemäßen filmförmigen Arzneimittel können in vorteilhafter Weise zur Behandlung von Krankheiten oder Krankheitssymptomen, die durch einen Mangel an Acetylcholin verursacht sind oder bei denen ein solcher Mangel auftritt, verwendet werden. Sie eignen sich ferner zur Behandlung von Krankheiten, bei denen ein Mangel von endogenen Aminen auftritt und/oder die durch eine Hemmung der Monoaminoxidase günstig beeinflusst werden können.

Insbesondere eignen sich die filmförmigen Arzneimittel zur Behandlung der eingangs erwähnten Krankheiten und Symptome, sowie für die genannten prophylaktischen Maßnahmen.

Die erfindungsgemäßen filmförmigen Zubereitungen können insbesondere für die medikamentöse Therapie folgender Krankheiten und Symptome verwendet werden:

Alzheimer'sche Krankheit (insbesondere Alzheimer-Demenz); Depression; Chronisches Müdigkeits-Syndrom, Schlafstörungen; Schizophrenie; Manie; Parkinson; Störungen des Zentralnervensystems, insbesondere Gedächtnisstörungen, die durch Einwirkung psychotroper Substanzen verursacht wurden, insbesondere Intoxikationen mit solchen Substanzen; Vergiftungen durch Nervengifte oder Kampfstoffe (insbesondere phosphororganische Stoffe); Alkoholismus oder Nicotinabhängigkeit, Missbrauch anderer chemischer Substanzen; Behandlung zur Reduktion des Alkoholverlangens oder zur Reduktion des Nicotinverlangens.

Zur Behandlung von Personen (oder auch Tieren), die an einer der genannten Krankheiten leiden oder eines der genannten Symptome aufweisen oder die aus anderen Gründen einer Behandlung mit einem zentral wirksamen cholinergen Wirkstoff bedürfen, wird der zu behandelnden Person (oder dem zu behandelnden Tier) eine therapeutisch wirksame Dosis des Wirkstoffs Desoxypeganin (und/oder eines der oben erwähnten Salze und Derivate) in Form eines filmförmigen Arzneimittels oral verabreicht, wie oben beschrieben.

Hierzu wird die filmförmige Zubereitung in den Mundraum (buccal, sublingual) eingebracht und, im Falle von mucoadhäsiven Filmen, auf die buccale Schleimhaut aufgeklebt. Auch andere Bereiche der Mundschleimhaut (z. B. Gaumen, sublingual, gingival) kommen als Applikationsstellen in Betracht. Die Applikation wird so oft als erforderlich wiederholt, beispielsweise in Intervallen von vorzugsweise 1 bis 6 h. Die Tagesdosis an Desoxypeganin, gegebenenfalls in Form eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes (und/oder Desoxypeganin-Derivate(n)), liegt im allgemeinen im Bereich von 50 bis 750 mg.

Eine erfindungsgemäße filmförmige Zubereitung kann beispielsweise mit der nachfolgenden Formulierung erhalten werden. Die Bestandteile werden unter Erwärmen in Wasser gelöst und die erhaltene Lösung wird auf eine glatte, inerte Unterlage (poliertes Stahlband) beschichtet. Nach Trocknen (ca. 25-80 °C) wird ein mucoadhäsiver Film erhalten, der von der Unterlage abgelöst und durch Stanzen in Flächeneinheiten von jeweils 5 cm² zerteilt werden kann.

Beispiel

Na-Carboxymethylcellulose	52	Gew.-%
Hydroxypropylmethylcellulose	17	Gew.-%
Desoxypeganin-Hydrochlorid	10	Gew.-%
Propandiol	5	Gew.-%
Polyvinylalkohol	13	Gew.-%
Menthol	3	Gew.-%

Ansprüche

1. Oral verabreichbares, den Wirkstoff Desoxypeganin oder/und ein Desoxypeganin-Derivat enthaltendes filmförmiges Arzneimittel.
2. Arzneimittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es ein pharmazeutisch akzeptables Salz des Desoxypeganins oder/und ein pharmazeutisch akzeptables Salz eines Derivats des Desoxypeganins enthält, wobei Desoxypeganin-Hydrochlorid und Desoxypeganin-Hydrobromid als Salze bevorzugt verwendet werden.
3. Arzneimittel nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass es zur transmucosalen, insbesondere buccalen, Verabreichung des/der enthaltenen Wirkstoffe(s) geeignet ist.
4. Arzneimittel nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass es mindestens eine polymerhaltige Schicht aufweist, die als Wirkstoffreservoir dient und den/die Wirkstoff(e) enthält, wobei der Polymeranteil 10 bis 90 %, vorzugsweise 20 bis 70 Gew.-%, besonders bevorzugt 20 bis 60 Gew.-% beträgt.
5. Arzneimittel nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass es einen zwei-, drei- oder mehrschichtigen Aufbau aufweist, wobei mindestens eine Schicht einen Wirkstoff enthält, der aus der Desoxypeganin, Desoxypeganin-Derivate und Salze der genannten Stoffe umfassenden Gruppe ausgewählt ist.

6. Arzneimittel nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoffgehalt 0,5 bis 40 Gew.-% beträgt, vorzugsweise 5 bis 30 Gew.-%.

7. Arzneimittel nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass seine gesamte Dicke 0,05 bis 3 mm, vorzugsweise 0,1 bis 1 mm, besonders bevorzugt 0,1 bis 0,5 mm beträgt.

8. Arzneimittel nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass es mucoadhäsiv ist oder zumindest eine mucoadhäsive Oberfläche aufweist.

9. Arzneimittel nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass es in wässrigen Medien, insbesondere in Speichelflüssigkeit, löslich ist, wobei bevorzugt wird, dass die Auflösung innerhalb von 1 s bis 5 min, besonders bevorzugt innerhalb von 3 bis 30 s, erfolgt.

10. Arzneimittel nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass es in wässrigen Medien, insbesondere in Speichelflüssigkeit, schnell zerfällt, vorzugsweise innerhalb von 1 s bis 5 min, besonders bevorzugt innerhalb von 3 bis 30 s.

11. Arzneimittel nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass es in wässrigen Medien, insbesondere in Speichelflüssigkeit, gelierbar oder quellfähig ist.

12. Arzneimittel nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass es eine Depot-Wirkung hat oder den/die Wirkstoff(e) zeitlich verzögert freisetzt, vorzugsweise über einen Zeitraum von bis zu 8 h, insbesondere bis zu 24 h.

13. Arzneimittel nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass es mindestens eine schnell freisetzende wirkstoffhaltige Schicht und mindestens eine Schicht mit verzögerter Wirkstofffreisetzung aufweist.
14. Arzneimittel nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass es zusätzlich mindestens einen weiteren pharmazeutischen Wirkstoff enthält, der nicht aus der Desoxypeganin, Desoxypeganin-Derivate und Salze der genannten Stoffe enthaltenden Gruppe ausgewählt ist.
15. Filmförmiges Arzneimittel nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass es einen oder mehrere Hilfsstoffe enthält.
16. Verwendung mindestens eines zentral wirksamen cholinergen Wirkstoffes, ausgewählt aus den in den Ansprüchen 1 und 2 genannten Wirkstoffen, zur Herstellung eines oralen, filmförmigen Arzneimittels zur Verabreichung des/der genannten Wirkstoffe(s) zur Behandlung von Krankheiten oder Krankheitssymptomen, die durch einen Mangel an Acetylcholin verursacht sind oder bei denen ein solcher Mangel auftritt, sowie zur Behandlung von Krankheiten, bei denen ein Mangel von endogenen Aminen auftritt und/oder die durch eine Hemmung der Monoaminoxidase günstig beeinflusst werden können.
17. Verwendung nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass das genannte filmförmige Arzneimittel ein Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 15 ist.
18. Verwendung nach Anspruch 16 oder 17, dadurch gekennzeichnet, dass das Arzneimittel zur Behandlung der Alzheimer'schen Krankheit oder dadurch verursachter Symptome verwendet wird.

19. Verwendung nach Anspruch 16 oder 17, dadurch gekennzeichnet, dass das Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen, Schizophrenie oder manischer Störungen verwendet wird.

20. Verwendung nach Anspruch 16 oder 17, dadurch gekennzeichnet, dass das Arzneimittel zur Behandlung des chronischen Müdigkeitssyndroms oder von Schlafstörungen verwendet wird.

21. Verwendung nach Anspruch 16 oder 17, dadurch gekennzeichnet, dass das Arzneimittel zur Behandlung des Alkohol-Abusus oder zur Behandlung des Nicotin-Abusus verwendet wird.

22. Verwendung nach Anspruch 16 oder 17, dadurch gekennzeichnet, dass das Arzneimittel zur Therapie des Missbrauchs chemischer Substanzen, insbesondere psychotroper Substanzen, oder der Abhängigkeit von solchen Substanzen, verwendet wird.

23. Verwendung nach Anspruch 16 oder 17, dadurch gekennzeichnet, dass das Arzneimittel zur prophylaktischen Behandlung gegen Vergiftungen durch phosphororganische Cholinesterase-Hemmer verwendet wird.

24. Verwendung nach Anspruch 16 oder 17, dadurch gekennzeichnet, dass das Arzneimittel zur Behandlung von Störungen des Zentralnervensystems, insbesondere Gedächtnisstörungen, die durch Einwirkung psychotroper Substanzen verursacht wurden, verwendet wird.

Zusammenfassung

Oral verabreichbare filmförmige Arzneimittel, die den Wirkstoff Desoxypeganin oder/und ein Desoxypeganin-Derivat enthalten und zur transmucosalen Verabreichung dieser Wirkstoffe verwendet werden können.